

**Beeinflussung der adrenergen Rezeptoren der Samenblasen
des Meerschweinchens durch Aralkylamine, Azapetin und
Propranolol**

Elke Reiser

1973

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

BEEINFLUSSUNG DER ADRENERGEN REZEPTOREN DER SAMENBLASEN
DES MEERSCHWEINCHENS DURCH ARALKYLAMINE, AZAPETIN UND
PROPRANOLOL

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Elke Reiser

aus Lauenstein

München 1973



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Felix

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. M. Kiese

Dekan: Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31. Juli 1973

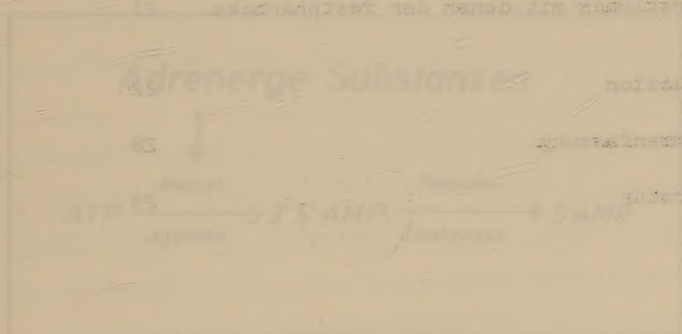


Abb. 1: Wirkung von Adrenalin auf das ATP-System

Adrenalin wirkt auf das ATP-System, indem es die ATP-Produktion erhöht. Dies geschieht durch die Aktivierung der Adrenalin-Rezeptoren, die mit der ATP-Produktion verbunden sind. Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt zu einer Erhöhung der ATP-Produktion, was wiederum zu einer Erhöhung der ATP-Konzentration führt. Diese Erhöhung der ATP-Konzentration ist wichtig für die Energieversorgung der Zellen.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methodik	5
1. Präparation und Meßtechnik	5
2. Versuchsablauf	6
3. Statistische Auswertung	10
III. Ergebnisse	11
1. Testpharmaka	13
2. Vergleich der Adrenalin-Konzentrationen mit denen der Testpharmaka	21
IV. Diskussion	22
V. Zusammenfassung	28
VI. Literatur	29

I. Einleitung

Ahlquist entwarf 1948 eine Theorie, wonach zwei verschiedene adrenerge Rezeptoren existieren, nämlich α - und β -Rezeptoren (1). Unter einem adrenergen Rezeptor versteht man eine spezifische molekulare Struktur an der Effektorzelle, mit welcher die Moleküle der adrenergen Substanzen reagieren und die charakteristische Zellreaktion auslösen (2). Nach neueren Erkenntnissen scheint diese Struktur der Effektorzelle mit der Adenylzyklase in der Zellmembran in naher Verbindung zu stehen (3,4,5,6).

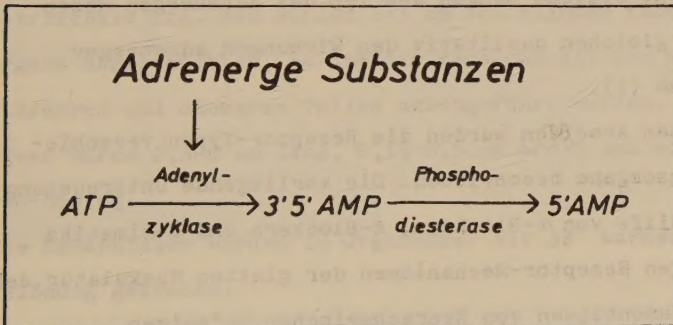


Abb. 1: Schema des Adenylzyklase-Systems

Sympathische Effektorzellen können α -Rezeptoren oder β -Rezeptoren oder beide haben. Im allgemeinen hat der eine Typ in einem sympathisch innervierten Organ das Übergewicht, obwohl ein kleiner Teil des anderen ebenfalls vorhanden sein kann.

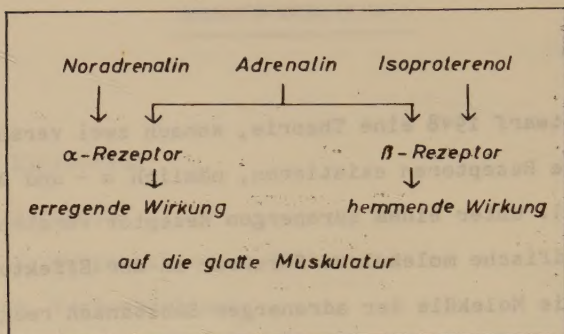


Abb. 2: Schematische Darstellung der Beeinflussung der α - und β -Rezeptoren durch ihre erregenden Substanzen

Die Wirkungen von Adrenalin auf die glatten Muskeln verschiedener Organe und Systeme hängen vom Typ des adrenergen Rezeptors ab und gleichen qualitativ den Wirkungen adrenerger Nervenimpulse (7).

In zahlreichen Arbeiten wurden die Rezeptor-Typen verschiedener Erfolgsorgane beschrieben. Die vorliegende Untersuchung sollte mit Hilfe von α -Blockern, β -Blockern und β -Mimetika die adrenergen Rezeptor-Mechanismen der glatten Muskulatur der isolierten Samenblasen von Meerschweinchen aufzeigen.

Die Versuche wurden mit den Aralkylaminen Buphenin und D 791 A, sowie Azapetin und Propranolol durchgeführt.

II. Methodik

1. Präparation und Meßtechnik

Die Versuche wurden an den Samenblasen von 450 - 600 g schweren Meerschweinchen ausgeführt. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet und ausgeblutet, indem die Halsgefäße durchtrennt wurden. Anschließend wurde die Bauchhöhle eröffnet. Die 4-8 cm langen Samenblasen wurden beidseits aufgesucht und an ihrer Einmündungsstelle in den Ductus deferens durchtrennt. Sie wurden an beiden Enden mit feinen Drahtnadeln an einem Harzplättchen befestigt, das auf dem Grunde einer mit körperwarmer Tyrodelösung gefüllten Petrischale lag. Nun wurden 2-3 cm des blinden Endes des Organs abgeschnitten, so daß die Versuche mit den muskelstärkeren und dickeren Teilen durchgeführt wurden. Diese waren 2,3-5 cm lang, 0,15-0,5 cm breit und wogen 110-860 mg.

Die Samenblasen wurden in Organbäder mit 38° warmer Tyrodelösung gebracht.

Ein Ende war an einem starren Haken, das andere an einem Dehnungsmeßstreifen befestigt. Die Kontraktionen wurden also isometrisch gemessen und fortlaufend registriert.

Die Nährflüssigkeit in den Organbädern bestand aus Tyrodelösung mit 1 g Glucose-Zusatz pro Liter. Der pH-Wert der Lösung lag zwischen 7,31 und 7,44. Die Bäder wurden ständig von Carbogengas (95% O₂, 5% CO₂) durchperlt. Ein Thermostat hielt die Badtemperatur konstant auf 38° C.

2. Versuchsablauf

Für die Versuche stand eine automatisch arbeitende Apparatur zur Verfügung.

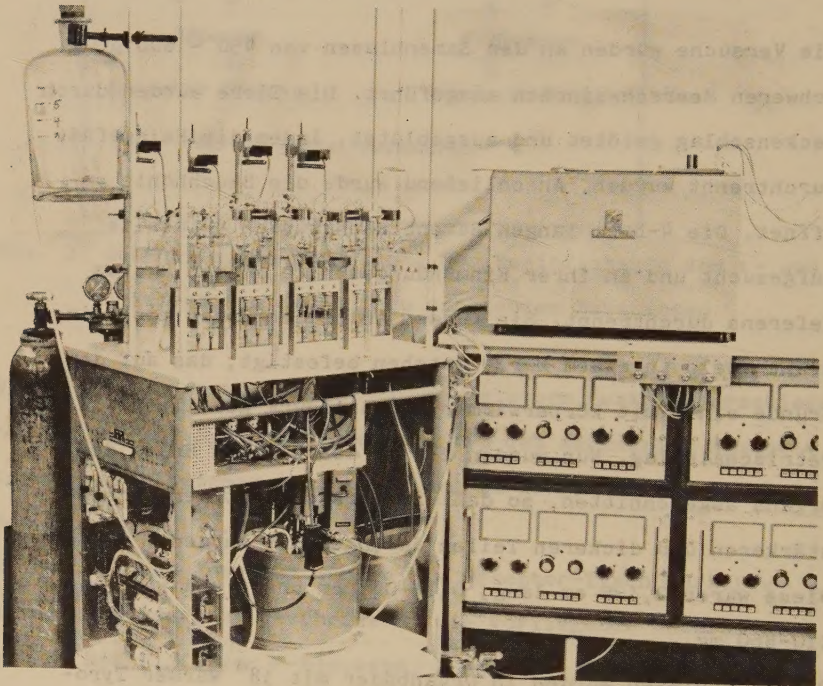


Abb. 3: Automatisch arbeitende Apparatur für Versuche an isolierten Organen

Sie wurde von Felix für Versuche an isolierten Organen gebaut. Schlemmer (1962), Hebeisen (1968) und Schuster (1971) (8,9,10) haben bereits Untersuchungen mit Hilfe dieser Apparatur durchgeführt und sie genau beschrieben. Mit ihr ist es möglich, an vier verschiedenen Organen gleichzeitig Versuche auszuführen, wobei jedes Organ mit drei verschiedenen Pharmaka behandelt werden kann.

Die Apparatur setzt sich aus drei funktionell verschiedenen Teilen zusammen:

1. dem Programmgeber
2. dem Direktschreiber von Schwarzer (der den Schleifenkymographen von Schlemmer Hebeisen und Schuster ersetzt)
3. dem biologischen Teil

Genauere Ausführungen sind bei Hebeisen nachzulesen.

Die Wirkungen der Pharmaka auf die adrenergen Rezeptoren wurde an der Beeinflussung der durch Adrenalin ausgelösten Kontraktionen untersucht. Hierzu standen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

a) Programm A

Den Organen wurden in periodischen Abständen gleiche Konzentrationen Adrenalin und steigende Konzentrationen des Testpharmakons zugesetzt. Die Adrenalinkonzentration wurde so gewählt, daß sie am sonst unbeeinflussten Organ ca. 70% der maximalen Kontraktion für die Versuche auslöste, in denen ein hemmender Effekt durch Buphenin, D 791 A und Azapetin nachgewiesen werden sollte; eine Adrenalin-Konzentration, die ca. 30% der maximalen Kontraktion auslöste für die Versuche mit Propranolol, in denen eine verstärkende Wirkung aufgezeigt werden sollte. Die Konzentration des Testpharmakons wurde bei der ersten Applikation so niedrig gehalten, daß sie nicht oder nur schwach wirkte.

Dann wurde mit jeder folgenden Applikation die Konzentration verdoppelt. Der Versuchsablauf ist in Abb. 4 schematisch dargestellt.

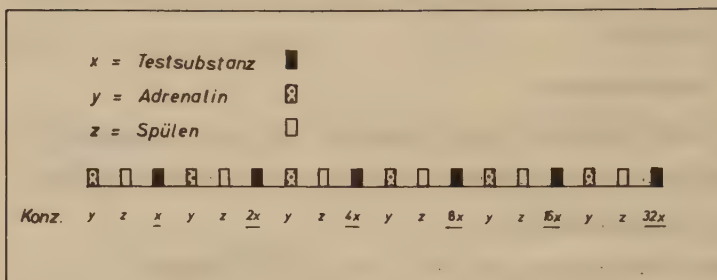


Abb. 4: Schematische Darstellung der Vorgänge in Programm A
b) Programm B

Den Organen wurden in periodischen Abständen steigende Konzentrationen von Adrenalin und gleiche Konzentrationen des Testpharmakons zugesetzt. Die Konzentration von Adrenalin wurde bei der ersten Applikation so gewählt, daß keine, bzw. nur eine schwache Wirkung eintrat. Bei jeder weiteren Applikation wurde die Konzentration verdoppelt. Das Testpharmakon wurde in der Konzentration gegeben, bei der es vorher in Programm A ca. 50 % der maximalen Wirkung gezeigt hatte.

Um die Wirkung der Testpharmaka auf die Adrenalin-Kontraktionen zu zeigen, (d.h. eine Verschiebung der Dosis-Wirkungskurve von Adrenalin durch die Testpharmaka), mußten mit denselben Organen jeweils vorher Kontrollkurven ermittelt werden. Dazu wurde bei sonst gleicher Versuchsanordnung den Organen statt des Testpharmakons Tyrodelösung zugesetzt.

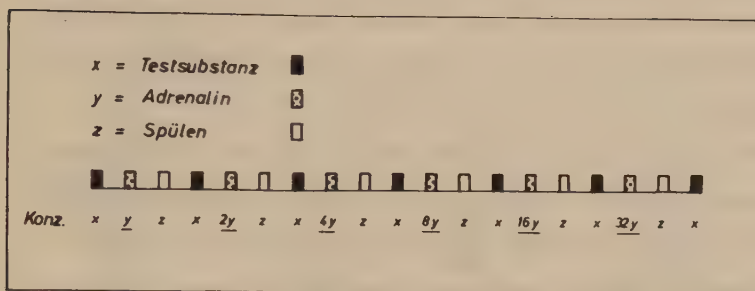


Abb. 5: Schematische Darstellung der Vorgänge in Programm B

Die isolierten Organe hatten sich nach etwa einer Stunde der neuen Umgebung angepaßt, d.h. sie hielten den Tonus der Vorspannung (generell lg) und kontrahierten mehrmals hintereinander auf gleiche Dosen Adrenalin gleich stark, wobei zwischen den einzelnen Versuchen jeweils mit warmer Tyrodelösung gespült wurde. Vor den eigentlichen Versuchen mußte zunächst die Adrenalin-Konzentration gefunden werden, die für den jeweiligen Versuch die erwünschte Kontraktion zur Folge hatte. Die Stammlösungen aller Pharmaka wurden mit Tyrode-Lösung verdünnt. Die Adrenalinlösungen wurden mit 0,1 %iger Ascorbinsäure stabilisiert. Die folgenden Konzentrationsangaben erfolgen in mM/l.

Der Programmgeber war so eingestellt, daß bei Programm A drei Minuten nach dem Injizieren der Testsubstanz Adrenalin gespritzt wurde und eine Minute nach der Adrenalin-Zufuhr der Spülvorgang einsetzte. Dieser nahm je eine halbe Minute

in Anspruch; dabei lag zwischen den drei Spülungen eine Pause von wiederum je einer halben Minute. 45 Sekunden vergingen zwischen dem dritten Spülen und der Injektion der Testsubstanz.

Bei Programm B lagen zwischen der Zufuhr der Testsubstanz und derjenigen von Adrenalin 1,5 Minuten. Eine Minute nach dem Spritzen von Adrenalin folgten drei Spülungen von je einer halben Minute Dauer und einer Minute Pause dazwischen. Die Testsubstanz wurde immer eine Minute nach dem Ende des Spülvorgangs zugesetzt.

3. Statistische Auswertung

Die durch die Kontraktionshöhen gegebenen Absolutwerte wurden zunächst in %-Werte umgerechnet. Dabei wurde der höchste Absolutwert eines jeden Versuches jeweils 100 % gesetzt.

Anschließend erfolgte die Umrechnung in Δ %. Mit Hilfe eines Tischcomputers konnten nun aus den Δ %-Werten und den dazugehörigen Konzentrationen der Pharmaka die Regressionsgeraden der verschiedenen Dosis-Wirkungs-Geraden ermittelt werden, d.h. die Geraden, durch die die vorliegenden Punkte am besten "ausgeglichen" wurden (11). Der Computer errechnete gleichzeitig mit den Geraden auch die Streuung der Geraden, sowie die Korrelationskoeffizienten r , die bei sämtlichen Versuchen bei 1 %iger Irrtumswahrscheinlichkeit Signifikanz ergaben.

Die mittleren Effektdosen (ED_{50}) wurden direkt von den Graphiken abgelesen und in Tabellen zusammengestellt.

III. Ergebnisse

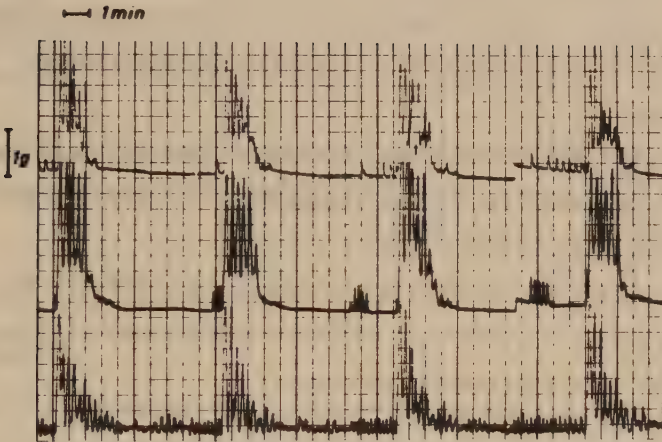


Abb. 6: Isolierte Samenblase des Meerschweinchens.

Automatisch ausgelöste Adrenalin-Kontraktionen

Die Kontraktionskurven näherten sich bei isometrischer Messung "langsam" einem tonischen Höchstwert, wobei phasische Kontraktionen diese Werte rhythmisch umspielten. Um herauszufinden, in welcher Weise die Pharmaka die Adrenalin Kontraktionen der Samenblasen beeinflussen, erfolgte die Auswertung nach folgenden Gesichtspunkten:

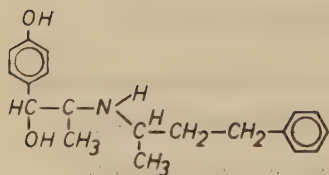
1. tonisches Maximum
2. phasisches Maximum
3. phasische Mittelwerte
4. Zeit vom Spülen bis zum Abklingen der Reaktion
5. Frequenz bis zum Spülen
6. Zeit bis zum tonischen Maximum

Dabei ergab sich, daß weder die Zeit vom Spülen bis zum Abklingen der Reaktion veränderte (4.), noch die Frequenz der

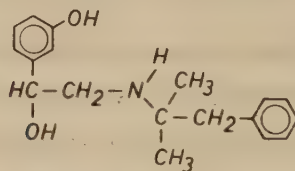
phasischen Kontraktionen bis zum Spülen (5.), noch die Zeit bis zum tonischen Maximum (6.) durch die Pharmaka beeinflusst wurde. Deshalb wird im folgenden nur auf die tonischen und phasischen Maxima, sowie auf die phasischen Mittelwerte eingegangen.

Die wirksamen Adrenalin-Konzentrationen lagen für Programm A zwischen 10^{-2} und 2×10^{-2} , die Anfangskonzentrationen bei Programm B stets bei 2×10^{-3} mM/l.

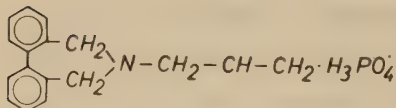
Getestet wurden die Aralkylamine Buphenin und D 791 A als β -Sympathomimetika, Azapetin als α -Rezeptoren-Blocker und Propranolol als β -Rezeptoren-Blocker.



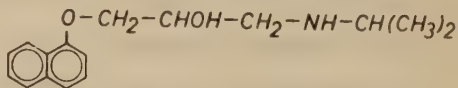
BUPHENIN



D 791 A



AZAPETIN



PROPRANOLOL

Abb. 7: Strukturformeln der Pharmaka

Als erstes wurden die zu testenden Pharmaka mit Programm A geprüft. Die Dosen, die dabei eine optimale Wirkung zeigten, konnten anschließend bei Programm B angewendet werden. Eigenwirkungen traten bei keinem der Pharmaka auf.

Die Wirkungen der Pharmaka auf die Adrenalin- Kontraktionen sind graphisch in den Abb. 8a-g dargestellt.

1. Testpharmaka

Buphenin

hemmte in Programm A bei gleichbleibenden Adrenalin- und steigenden Buphenin-Konzentrationen zwischen 10 und 90% im Bereich von 2×10^{-4} bis 7×10^{-3} mM/l. Die Regressionsgeraden des tonischen und phasischen Maximums sowie der phasischen Mittelwerte verliefen parallel. Programm B (steigende Adrenalin- und gleichbleibende Buphenin-Konzentrationen) wurde mit der Buphenin-Konzentration $3,4 \times 10^{-3}$ getestet. Auch hier ergaben sich im Bereich zwischen 10 und 70% für alle drei Dosis-Wirkungsbeziehungen annähernd identische Werte. Die Regressionsgeraden, die die Versuche mit Buphenin zeigten, waren gegenüber den Kontrollgeraden ohne Buphenin nach rechts parallel verschoben.

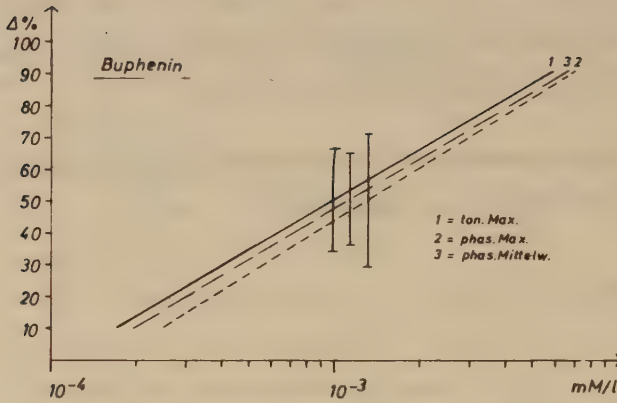


Abb. 8a: Programm A

steigende Konzentration von Buphenin bei gleichbleibender Konzentration von Adrenalin

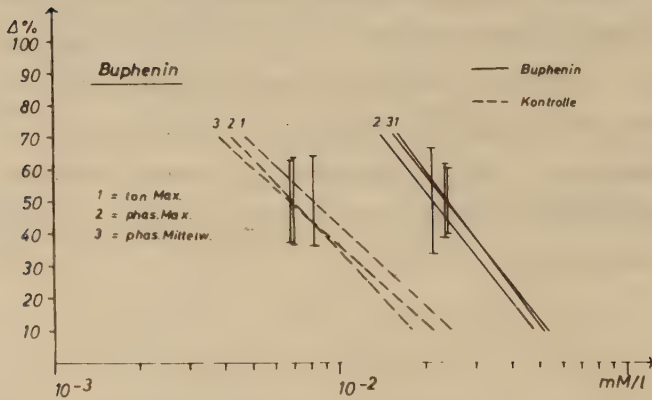


Abb. 8b: Programm B

steigende Konzentration von Adrenalin bei gleichbleibender Konzentration von Buphenin.

D 791 A

als Buphenin-Derivat hemmte erwartungsgemäß ebenfalls, und zwar im Bereich von 10^{-2} bis 7×10^{-1} mM/l bei Programm A. Hier traten allerdings Differenzen zwischen der Geraden der tonischen Maxima einerseits und denen der phasischen Maxima und phasischen Mittelwerte andererseits auf. Die Gerade der tonischen Maxima verlief zwischen 10 und 90% parallel zur Buphenin-Geraden. Die Geraden der phasischen Maxima und Mittelwerte lagen flacher und in dem Bereich zwischen 10 und 60%.

Bei Programm B war die Konzentration von D 791 A $1,7 \times 10^{-1}$ mM/l. Hier verliefen alle Geraden parallel und, ebenso wie bei Buphenin, die Testgeraden gegenüber den Vergleichsgeraden nach rechts verschoben. Die angegebenen Werte beziehen sich dabei auf das Intervall zwischen ca. 10 und 80%.

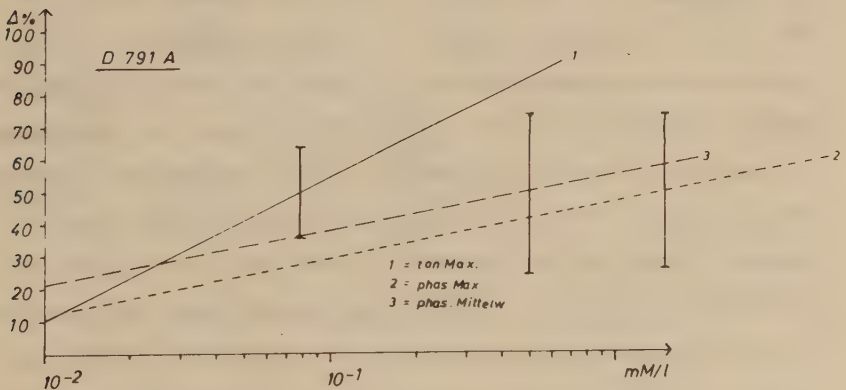


Abb. 8c: Programm A
steigende Konzentration von D 791 A bei gleichbleibender Konzentration von Adrenalin

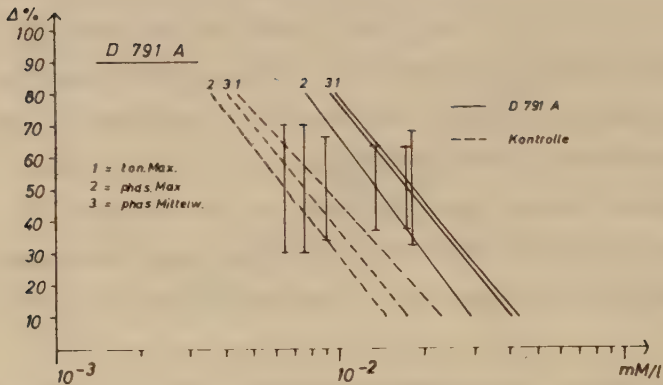


Abb. 8d: Programm B

steigende Konzentration von Adrenalin bei gleichbleibender Konzentration von D 791 A

Bei Azapetin

trat zwischen 10^{-4} und $2,5 \times 10^{-2}$ mM/l eine Hemmung von 10 bis 80% auf bei steigender Azapetin- und gleichbleibender Adrenalin-Konzentration (Programm A). Dabei verliefen die Regressionsgeraden annähernd parallel, jedoch flacher als die von Buphenin. Die Konzentration für Programm B mit gleichbleibender Azapetin- und steigenden Adrenalin-Konzentrationen wurde bei $3,6 \times 10^{-3}$ gewählt. Ebenso wie bei Buphenin liefen dabei einerseits die Geraden der tonischen und phasischen Maxima sowie der phasischen Mittelwerte untereinander parallel, andererseits die Testgeraden in einem Bereich zwischen 20 und 80% zu den jeweiligen Kontrollgeraden parallel nach rechts verschoben.

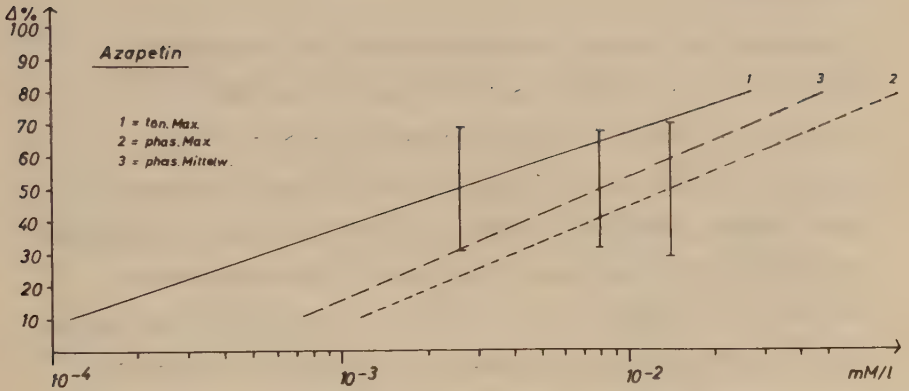


Abb. 8e: Programm A

steigende Konzentration von Azapetin bei gleichbleibender Konzentration von Adrenalin

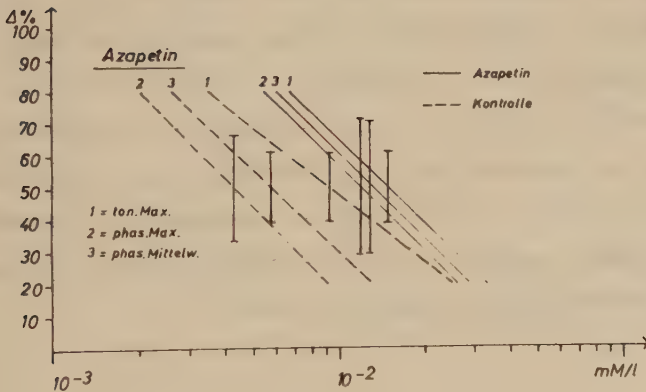


Abb. 8f: Programm B

steigende Konzentration von Adrenalin bei gleichbleibender Konzentration von Azapetin

Propranolol

verstärkte die Adrenalin-Kontraktionen im Konzentrationsbereich zwischen 3×10^{-6} und 10^{-2} von 20 bis 70%.

Propranolol ließ sich nicht vollständig aus den Organen auswaschen. Dies zeigte sich daran, daß der durch Propranololgabe erhöhte Tonus der Samenblasen sich auch nach mehrmaligem Waschen mit Tyrodelösung nicht mehr auf den Ausgangswert senken ließ. Nachdem sich Propranolol offenbar in den Organen anreicherte, konnte bei erneuter Injektion von Propranolol ins Organbad nun nicht mehr von der Propranolol-Konzentration in der Nährflüssigkeit auf die gleiche Konzentration im Organ geschlossen werden. Insofern entsprach die jeweils zugegebene Dosis nur nach der ersten Injektion ins Organbad der Wirkung tatsächlich, während bei allen folgenden an denselben Organen durchgeführten Versuchen sich die Dosen addierten und demzufolge nicht mehr exakt angegeben werden konnten. Es zeigte sich zwar deutlich eine Verstärkung der Adrenalin-Kontraktionen; exakte quantitative Schlüsse ließen die Versuche jedoch nicht zu. Lediglich bei der Aufzeichnung der tonischen Maxima konnte bei den jeweils ersten Versuchen eine Regressionsgerade berechnet werden, die der tatsächlichen Dosis-Wirkungsbeziehung wahrscheinlich sehr nahe kommt.

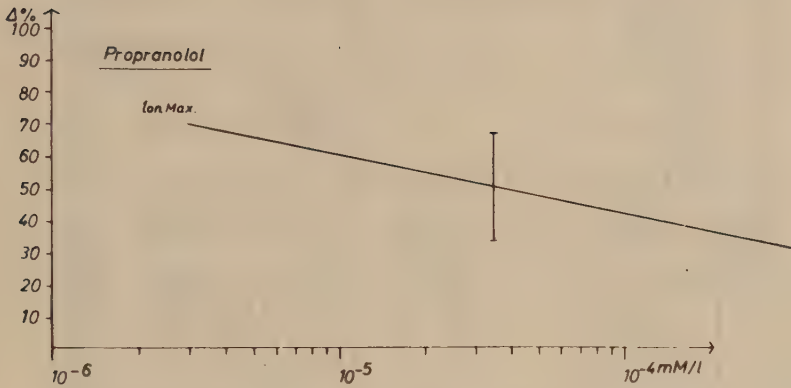


Abb. 8g: Programm A

steigende Konzentration von Propranolol bei gleichbleibender Konzentration von Adrenalin

2. Vergleich der Adrenalin-Konzentrationen mit denen der Testpharmaka

Wenn man den Mittelwert der angewendeten Adrenalin-Konzentration mit den molaren Konzentrationen der Testpharmaka bei der ED_{50} in Programm A vergleicht (bezogen auf die tonischen Maxima), so ergibt sich folgendes:

Zur 50%igen Hemmung der Adrenalinwirkung betrug das Verhältnis der Konzentrationen:

Buphenin-Konzentration = $1/15$ der Adrenalin-Konzentration

D 791 A - Konzentration = $5,3\times$ die Adrenalin-Konzentration

Azapetin-Konzentration = $1/6$ der Adrenalin-Konzentration

Bei der Wirkungsverstärkung durch Propranolol lag der Wert bei $1/428$ der Adrenalin-Konzentration.

IV. Diskussion

Isolierte Organe sind von ihrer übergeordneten Innervation und von humoralen Einflüssen befreit. Pharmaka können die glatte Muskulatur isolierter Organe nur durch direkten Angriff an nervösen Strukturen in der Wand des Organs, also am Rezeptor, bzw. an der Muskelzelle selbst beeinflussen. Sie können nur durch Diffusion von außen an den Wirkort gelangen und nur durch Auswaschen oder Abbau eliminiert werden.

Die Substanzen Buphenin, D 791 A, Azapetin und Propranolol wurden an Samenblasen von Meerschweinchen getestet. Es wurden die Abschwächung bzw. Verstärkung von Kontraktionen gemessen, die durch Adrenalin ausgelöst wurden.

Bei allen Testsubstanzen wurden jeweils die tonischen und die phasischen Maxima sowie die phasischen Mittelwerte errechnet. Dabei erwies es sich, daß die Regressionsgeraden dieser drei Größen bei jedem der drei Pharmaka Buphenin, D 791 A und Azapetin in Programm B parallel zueinander lagen; ebenfalls bei Buphenin und Azapetin in Programm A.

Lediglich D 791 A stellte insofern eine Ausnahme dar, als in Programm A die Geraden der phasischen Maxima und der phasischen Mittelwerte zwar parallel zueinander verliefen, nicht jedoch zur Geraden der tonischen Maxima. Trotzdem lassen diese Ergebnisse den Schluß zu, daß die phasischen Aktivitäten über dieselben Rezeptoren ausgelöst werden wie die tonischen. Daher wird im folgenden nur auf die Regressionsgeraden der tonischen Maxima Bezug genommen.

Buphenin und D 791 A

Buphenin und D 791 A hemmten die Adrenalin-Kontraktionen, Buphenin in einer Konzentration von 10^{-3} , D 791 A bei $8,0 \times 10^{-2}$ in Programm A (bezogen auf die ED_{50}). Da die Geraden parallel verlaufen, kann die Wirkung an Hand der ED_{50} verglichen werden, und es ergibt sich, daß Buphenin an der Samenblase stärker wirksam ist als D 791 A. Dieser Effekt zeigt sich auch in Programm B. Hier ruft D 791 A trotz höherer Konzentration eine geringere Parallelverschiebung der Dosis-Wirkungsgeraden hervor als Buphenin.

Die Affinität einer adrenergen Substanz zum Rezeptor hängt von der Länge des Substituenten am Stickstoff ab. Wird die Seitenkette stark verlängert, so ergeben sich adrenerge Substanzen, die durch β -Rezeptoren-Erregung wirken (7). Danach ließe sich die Hemmung der Adrenalin-Konzentrationen auf eine Erregung der muskelerschlaffenden β -Rezeptoren an der Samenblase zurückführen. In der vorliegenden Arbeit konnten die Ergebnisse von Ludwigs und Wiemers (1951) bestätigt werden, die besagten, daß Buphenin in Konzentrationen zwischen 10^{-5} bis 10^{-2} an der isolierten Samenblase des Meerschweinchens die erregende Wirkung von Adrenalin 10^{-3} hemmt bzw. aufhebt (12). Allerdings nahmen sie einen blockierenden Effekt auf die Rezeptoren an. Um dieselbe β -Wirkung am Kreislauf wie mit Isoprenalin zu erzielen, benötigt man die 10 bis 100fache Buphenin-Dosis. Adrenalin wird etwa bei derselben Konzentration β -mimetisch wirksam wie Isoprenalin. An der isolierten Samenblase des Meer-

schweinchens hemmt Buphenin schon mit $1/15$ der Adrenalin-Konzentration die durch Adrenalin ausgelösten Kontraktionen, ohne daß dabei der Grundtonus gesenkt wurde. Da eine β -mimetische Wirkung erst bei wesentlich höheren Buphenin-Konzentrationen auftritt, haben Ludwigs und Wiemers offenbar recht, wenn sie eine α -blockierende Wirkung des Buphenins annehmen. Wiemers (1951) beschrieb außerdem, daß Adrenalin 10^{-2} an der Froschlunge nach vorangegangenen Gaben von Buphenin häufig nicht mehr hemmend, sondern erregend wirkt (13). 1970 stellte Lorenz fest, daß die wehenhemmende Wirkung von D 791 A am wehenbereiten Uterus der trächtigen Ratte 10 x größer ist bezogen auf Buphenin-100 und widerspricht damit der Aussage von oben, daß Buphenin stärker wirksam ist als D 791 A (14). Andererseits scheint D 791 A wegen seiner geringeren Kreislauffeffekte therapeutisch bei Durchblutungsstörungen dem Buphenin überlegen zu sein (15,16). Wie Lorenz (1970) nachwies, erschlaffen Sympathomimetika den Uterus durch den β -adrenergen Effekt und nicht durch eine anders geartete spasmolytische Wirkung; denn β -Blocker, wie Propranolol, heben diese Wirkung in äquimolarer Konzentration vollständig auf.

Azapetin

Auch Azapetin hemmte die Adrenalin-Kontraktionen an den Meerschweinchen-Samenblasen, und zwar bei einer Konzentration von $2,5 \times 10^{-3}$ (bezogen auf die ED_{50}). Da jedoch die Regressionsgerade dieser Substanz in Programm A nicht parallel zu den

entsprechenden Regressionsgeraden von Buphenin und D 791 A verläuft, sondern flacher, ist ein Vergleich der Wirkung nicht möglich.

In umfangreichen Versuchen über die adrenergisch blockierende Wirkung von Dibenzazepin-Derivaten von Randall und Smith (1951) wurde schon auf die blockierende Wirkung der stimulierenden Adrenalin-Effekte an isolierten Meerschweinchen-Samenblasen durch Azapetin hingewiesen (17). Gleichzeitig wurde auch erkannt, daß Azapetin zwar die erregenden Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin, nicht aber die erschlaffende Wirkung von Adrenalin auf isolierte Trachealringe von Meerschweinchen blockieren kann. Da keine direkte Wirkung auf den Hundedarm in vivo besteht und keine hemmende Wirkung auf Spasmen, die durch Acetylcholin oder Histamin hervorgerufen wurde, hat es keine spasmolytischen Eigenschaften (17). Die Erklärung für die Hemmung der Adrenalinwirkung liegt also in einer Blockierung der α -Rezeptoren durch Azapetin. Es blockiert auch die Wirkungen der Reizung von sympathischen Nerven auf die Nickhaut von Katzen und den Carotis-Sinus-Reflex (17). Ein Hinweis auf einen doppelten Angriffspunkt α -adrenergischer Blocker ergibt sich aus den Versuchen von Thoenen, Hürlimann und Haefely (1964) (18). Danach soll sich die Wirkung der adrenergischen Blocker Phenoxybenzamin, Phentolamin und Azapetin nicht selektiv auf die α -adrenergischen Rezeptoren beschränken, sondern auch in einer Hemmung neural freigesetzten Noradrenalins in die sympathischen Nervenendigungen bestehen.

Propranolol

Im Gegensatz zu den vorgenannten Substanzen verstärkte Propranolol die Adrenalinwirkung. Bei der ED_{50} betrug die Konzentration $3,5 \times 10^{-5}$.

Propranolol ist eine die β -Rezeptoren blockierende Substanz, welche neben ihrer hemmenden Wirkung am β -Rezeptor, im Gegensatz zu verschiedenen Vorläufern, nicht mehr erregend wirkt (19). Während Dichlorisoproterenol noch einen deutlichen und Pronethalol einen geringgradigen β -Rezeptoren erregenden Effekt besitzen, fehlt dieser beim Propranolol.

Bei Versuchen an der glatten Muskulatur der Ratte stellte Levy (1967) bei Vorbehandlung mit Propranolol eine vollständige Blockade der Hemmung von Uterus und Duodenum auf Isoprenalin fest. Derselbe Effekt wurde nicht einmal nach hohen Dosen der α -Blocker Dibozan und Phentolamin blockiert. Isoprenalin wird als Substanz betrachtet, auf die nur β -Rezeptoren ansprechen. Da die Isoprenalinwirkung durch Propranolol blockiert wird, muß man annehmen, daß diese Substanz die β -Rezeptoren blockiert (20). Levy konnte durch Propranolol auch eine Blockade der hemmenden Wirkung von Adrenalin auf den Rattendarm hervorrufen.

Am isolierten Magengrund von Ratten senkte Propranolol in Versuchen von Marmo, Coscia, Matera (1968) langsam zunehmend den Tonus, der sich nur nach zahlreichen Waschungen und auch dann nur langsam wieder hob. Andererseits hemmte Propranolol die hypotonisierende blutdrucksenkende Wirkung von Isopre-

nalin 10^{-4} . Die ED_{50} von Propranolol betrug hierbei $3,02 \times 10^{-4}$. Die minimale Konzentration für eine geringe Tonusabnahme des Rattenmagens lag bei 5×10^{-5} (21). Die Tatsache, daß Propranolol den Tonus des Magengrunds der Ratte senkt, kann auf einen direkten, membranstabilisierenden lokalanästhetischen Angriff an der glatten Muskulatur bestimmter Organe schließen lassen. Die schlechte Auswaschbarkeit erwies sich auch in den Versuchen der vorliegenden Arbeit als sehr störend. So war es auch nicht möglich, aus den Versuchsunterlagen die phasischen Werte zu ermitteln, obwohl bei Propranolol wie bei den anderen getesteten Pharmaka angenommen werden kann, daß tonische und phasische Wirkungen durch dieselben Rezeptoren ausgelöst werden.

Bei Buphenin und D 791 A ist also trotz erwiesener β -mimetischer Wirkung ein α -blockierender Effekt nicht auszuschließen. Dieser käme der Wirkung von Azapetin gleich. Propranolol wirkt β -blockierend, scheint aber auf bestimmte glattmuskuläre Organe auch noch direkt membranstabilisierend zu wirken.

V. Zusammenfassung

An der isolierten Samenblase des Meerschweinchens wurden die Substanzen Buphenin, D 791 A, Azapetin sowie Propranolol getestet. Als Agonist diente bei allen Versuchen Adrenalin. Alle Substanzen wurden zweifach geprüft: zunächst bei immer gleich bleibender Konzentration von Adrenalin und steigender Konzentration der Antagonisten. Wenn sich dabei eine Wirkung zeigte, wurde zur Kontrolle noch das Pharmakon in gleichbleibender Dosis mit steigenden Dosen Adrenalin getestet.

Bei Buphenin und D 791 A zeigte sich eine hemmende Wirkung auf die Adrenalin-Kontraktionen, und zwar bei Buphenin stärker als bei D 791 A. Diese wurde wahrscheinlich durch α -Blockade hervorgerufen.

ED₅₀ von Buphenin 1×10^{-3}

ED₅₀ von D 791 A $8,0 \times 10^{-2}$

Azapetin als α -Rezeptoren-Blocker hemmte ebenfalls die Kontraktionen, die durch Adrenalin ausgelöst wurden. Die ED₅₀ lag bei $2,5 \times 10^{-3}$.

Propranolol wirkte stimulierend durch Blockierung der β -Rezeptoren. Hier ergab sich eine ED₅₀ von $3,5 \times 10^{-5}$.

VI. Literatur

- (1) Ahlquist, R.P. A study of adrenotropic receptors
Amer.J. 153, 1948, 586
- (5) Bloom, B.M., I.M.Goldmann
The nature of catecholamin-adenine
mononucleotide interaction in adre-
nergic mechanisms
Advanc. Drug Res. 3, 1966, 121
- (11) L.Cavalli-Sforza Grundzüge biologisch-medizinischer
Statistik
Fischer, Stuttgart 1969
- (2) Furchgott, R.F. Receptor Mechanisms
Ann. Rev. Pharmacol. 4, 1964, 21
- (19) Gersmeyer, F., Spitzbarth, H.
B-Rezeptoren-Blockade in klin.Phar-
makol. und Therapie
Med. Welt 18, 1967, 764
- (9) Hebeisen, H.E. Spasmolytische Wirkungen verschiedener
Substanzen an Darm und Blutgefäßen der
Katze in situ und am isolierten Darm
des Meerschweinchens
Dissertation München 1968
- (7) I.R.Innes, M.Nickerson
Drugs acting on postganglionic adrener-
gic nerve endings and structures inner-
vated by them (Sympathomimetic Drugs)
in: Goodman-Gilman: The pharmacological
basis of therapeutics S. 477
Cop., The Macmillan Company, New York

- (15) Jung, H. 19.Dtsch.Kongress für Ärztl.Fortbildung
Berlin 19. - 25.5.1970
- (16) Jung, H. Hoppe-Seylers Z.physiol.Chemie 351,
1970, 424
- (20) B. Levy Selective β -receptor blockade in rat
smooth muscle
Arch.int.Pharmacodyn. No.2, 1967, 418
- (14) D. Lorenz Untersuchungen mit β -adrenergisch
wirksamen Substanzen am wehenbereiten
isolierten Uterus der trächtigen Ratte
Intern. Symposium, Bad Aachen, Juni 1970
S. 159, Thieme, Stuttgart 1972
- (12) N.Ludwigs, K.Wiemers
Über die adrenolytische Wirkung aral-
kylierter Adrenalin-Derivate an der
Samenblase des Meerschweinchens
Arch.exp.Path.Pharmakol. 214, 1951, 55
- (4) Lydtin, H. Beta-Rezeptorenblocker
Erg. inn.Med. 30, 1970, 38
- (21) E.Marmo, L.Coscia, A.Matera
 β -Adrenolytica und Magenmuskulatur
Arzneimittelforschung 18, 1968, 1143
- (17) L.O.Randall, Th.H.Smith
The adrenergic blocking action of some
dibenzazepine derivatives J.Pharm. and
exp.Ther. 103, 1951, 10

- (3) Robinson, G.A., Butcher, R.W., Sutherland, E.W.
Adenylcyclase as an adrenergic receptor
Ann. New York acad. of Scien. 139
1967, 703
- (6) Sutherland, E.W., Oye, I., Butcher, R.W.
The action of epinephrine and the role
of the adenylcyclase system in hormone
system
Recent Progr.Hormone Res. 21, 1965, 623
- (8) Schlemmer, F.
Dtsch. Arzneiprüfungsinstitut. Tätig-
keitsbericht für das Jahr 1961
Pharmaz.Zeit 40, 1962, 1301
- (10) Schuster, K.P.
Wirkungsstärke und Wirkungsverluste
spasmolytisch wirksamer Arzneidro-
gen, galenischer Zubereitungen und Arznei-
fertigwaren, geprüft am isolierten Darm
des Meerschweinchens und am Darm der
Katze in situ
Dissertation München 1971
- (18) H. Thoenen, A.Hürlimann, W. Haefely
Wirkungen von Phenoxybenzamin, Phentol-
amin und Azapetin auf adrenergische
Synapsen der Katzenmilz
Helv.Physiol.Acta 22, 1964, 148
- (13) K. Wiemers
Über gefäßerweiternde Aralkyle der
Adrenalin-Benzedrin-Reihe
Arch.exp.Path.Pharmakol. 213, 1951, 335

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen Institut der Universität München unter Anleitung des Herrn Professor Dr. Wolfgang Felix in der Zeit von Juli 1971 bis April 1972 ausgeführt.

Herrn Professor Dr. W. Felix danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas, sein reges Interesse an der Arbeit und seine stets bereitwillige Hilfe bei allen Schwierigkeiten.

Den Mitarbeiterinnen im Labor Prof. Felix sei für ihre freundliche Unterstützung bei der technischen Durchführung der Versuche gedankt.

Lebenslauf

Elke Reiser, geb. Portsches

geb. am 16. Juni 1947 in
Lauenstein/Niedersachsen als
Tochter des Oberregierungsrates
Ottomar Portsches und seiner
Ehefrau Martha, geb. Nindelt.

Schulbildung:

1954-1958 Volksschule in
Sigmaringendorf und München
1958-1967 Willi-Graf-Gymnasium
in München.

Reifeprüfung:

21. Juli 1967 in München

Studiengang:

Vorklinisches Studium:

WS 1967/68 - WS 1969/70
Universität München

Physikum:

14. April 1970 in München

Klinisches Studium:

SS 1970 - SS 1972 Universität
München

Zahnmedizin. Staatsexamen:

14. Dezember 1972 in München

Bestellung als Zahnärztin:

3. Januar 1973 in München

Assistentenzeit:

ab 1. Februar als Ausbildungs-
assistentin bei Dr. P. Kraus,
München.

Lebenslauf

geboren am 1. Januar 1912 in
München, Bayern. Nach dem Abitur am
Gymnasium in München 1930
Studium der Philosophie und
Geschichte an der Universität
München. 1934-1935 Volksschule in
München.

Bildung:

1934-1935 Volksschule in
München. 1935-1937
Gymnasium in München.
1937-1939 Universität München.
1939-1941 Universität München.

Beruf:

1941-1942
1942-1943
1943-1944
1944-1945

Forschung:

1945-1946
1946-1947
1947-1948
1948-1949

Veröffentlichungen:

1949
1950
1951
1952

Lehrveranstaltungen:

1953
1954
1955
1956

